

# 乳腺活组织检查冰冻切片诊断不典型增生的低估及影响因素

陈惠娴<sup>1</sup> 连臻强<sup>1</sup> 郜红艺<sup>2</sup> 王颀<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨乳腺病灶活组织检查冰冻切片诊断不典型增生的低估情况及其影响因素。**方法** 回顾性分析在 2013 年 1 月至 2016 年 3 月期间广州医科大学附属广东省妇儿医院乳腺病中心术中冰冻切片乳腺活组织检查诊断为不典型增生的 279 例患者的相关资料。所有标本行冰冻切片检查后,将剩余组织行常规石蜡切片病理检查,比较冰冻切片与石蜡切片的病理诊断结果差异,并分析临床病理特征对冰冻切片诊断为不典型增生患者的影响。组间构成的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,采用 Logistic 回归模型分析各影响因素。**结果** 根据病理医师对冰冻切片诊断结果的确定程度,全组 279 例患者中,冰冻切片确定为不典型增生者 211 例(确定组),其中石蜡确诊为良性者 200 例,恶性者 11 例;冰冻切片不确定为不典型增生者 68 例(不确定组),其中石蜡确诊为良性者 33 例,恶性者 38 例,不典型增生冰冻切片诊断方法符合率为 71.7% (200/279),低估率为 3.9% (11/279)。不典型增生的诊断结果在不同年龄、病灶大小、乳腺 MRI、乳腺超声、乳腺 X 线分级的患者间差异均有统计学意义( $\chi^2=33.319, 47.241, 16.955, 12.528, 13.605, P$  均 $<0.050$ ),多分类 Logistic 回归分析结果显示年龄为影响冰冻切片诊断不典型增生低估的主要因素( $OR=0.052, 95\% CI=0.005 \sim 0.525, P=0.012$ )。在确定组 211 例患者中,不同年龄、病灶大小及乳腺超声表现的患者,其石蜡检查结果差异有统计学意义( $\chi^2=14.395, 19.851, 7.952, P<0.050$ ),Logistic 回归分析结果显示年龄、病灶大小及乳腺超声表现均为影响因素( $OR=41.348, 3.098, 0.148; 95\% CI=3.807 \sim 449.106, 1.010 \sim 9.507, 0.032 \sim 0.685; P=0.002, 0.048, 0.015$ )。在不确定组 68 例患者中,不同病灶大小及乳腺 MRI 表现的患者,其石蜡检查结果差异有统计学意义( $\chi^2=6.136, 5.965, P$  均 $<0.050$ ),但 Logistic 回归分析显示乳腺 MRI 表现与病灶大小均不是影响诊断的重要因素( $OR=2.094, 1.547; 95\% CI=0.898 \sim 4.885, 0.325 \sim 7.353; P=0.087, 0.583$ )。不同级别病理医师冰冻切片诊断不典型增生的符合率和低估率差异均无统计学意义[ $\geq 10$  年比 $<10$  年:83.0% (191/230) 比 89.8% (44/49),  $\chi^2=0.000, P=1.000$ ; 3.9% (9/230) 比 4.1% (2/49),  $\chi^2=1.387, P=0.239$ ]。**结论** 乳腺活组织检查冰冻切片诊断不典型增生有低估的可能,需结合患者年龄、病灶大小及影像学结果综合考虑。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 冰冻切片; 诊断

**【中图分类号】** R655.8 **【文献标志码】** A

**Evaluation of influencing factors associated with underestimation of breast atypical hyperplasia by frozen section biopsy** Chen Huixian, Lian Zhenqiang, Gao Hongyi, Wang Qi. <sup>1</sup>Department of Breast Diseases, <sup>2</sup>Department of Pathology, Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510010, China

Corresponding author: Wang Qi, Email:237057220@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the underestimation of atypical hyperplasia by frozen section biopsy for breast lesions and explore its influencing factors. **Methods** The data of 279 patients with atypical hyperplasia diagnosed by intraoperative frozen section biopsy in Guangdong Women and Children's Hospital, Guangzhou Medical University from January 2013 to March 2016 were analyzed retrospectively. All the specimens were examined by frozen section biopsy, and the remaining tissues were examined by routine paraffin

sections. The pathological findings were compared between the frozen sections and the paraffin sections. The effect of clinicopathological characteristics on the diagnosis of atypical hyperplasia were analyzed. The composition ratio among groups was compared using  $\chi^2$  test or Fisher exact probability method, and the Logistic regression model was used to analyze the influencing factors. **Results** According to the degree of certainty in frozen section diagnosis by pathologists, 211 cases of atypical hyperplasia (definite group) were definitely identified out of 279 patients, including 200 benign and 11 malignant confirmed by paraffin sections; 68 cases of atypical hyperplasia were not definitely diagnosed in frozen section biopsy (indefinite group), including 33 benign and 38 malignant confirmed by paraffin sections. The consistent rate of atypical hyperplasia between frozen section and paraffin section diagnosis was 71.7% (200/279) and the underestimation rate was 3.9% (11/279). The diagnostic results of atypical hyperplasia showed statistically significant differences among patients with different age, lesion size, grade by breast MRI, ultrasonography or mammography ( $\chi^2=33.319, 47.241, 16.955, 12.528, 13.605, P<0.050$ ). Logistic regression analysis showed that age was the main factor causing underestimation of atypical hyperplasia by frozen sections biopsy ( $OR=0.052, 95\% CI=0.005-0.525, P=0.012$ ). In the 211 patients with definite diagnosis of atypical hyperplasia, the results of paraffin section examination were significantly different among patients with different age, lesion size and grade by breast ultrasonography ( $\chi^2=14.395, 19.851, 7.952, P<0.050$ ); and Logistic regression analysis also showed that the age, lesion size and grade by breast ultrasonography were all influencing factors ( $OR=41.348, 3.098, 0.148; 95\% CI=3.807-449.106, 1.010-9.507, 0.032-0.685; P=0.002, 0.048, 0.015$ ). In the 68 patients with indefinite diagnosis of atypical hyperplasia, the results of paraffin examination were significantly different among patients with different lesion size and grade by breast MRI ( $\chi^2=6.136, 5.965$ , both  $P<0.050$ ), but Logistic regression analysis showed that lesion size and breast MRI were not influencing factors ( $OR=2.094, 1.547; 95\% CI=0.898-4.885, 0.325-7.353; P=0.087, 0.583$ ). There were no significant differences in the consistent rate and underestimation rate in the diagnosis of atypical hyperplasia by pathologists with different years of service [ $\geq 10$  years vs  $<10$  years: 83.0% (191/230) vs 89.8% (44/49),  $\chi^2=0.000, P=1.000$ ; 3.9% (9/230) vs 4.1% (2/49),  $\chi^2=1.387, P=0.239$ ]. **Conclusion** Breast frozen section biopsy in the diagnosis of atypical hyperplasia has the risk of underestimation, and the doctors should take the patient's age, lesion size and imaging findings into consideration.

**【Key words】** Breast neoplasms; Frozen section; Diagnosis

近年来,随着乳腺筛查的逐步开展,女性的乳房保健意识增强,乳腺的癌前病变检出率也显著提高。乳腺不典型增生(atypical hyperplasia, AH)是公认的癌前病变,临床报道约 16.7%的不典型增生伴有乳腺癌的发生<sup>[1]</sup>。目前,术中冰冻病理检查在国内仍然是乳腺病理诊断的重要方法,在基层医院广泛开展<sup>[2]</sup>。冰冻切片病理检查是利用低温使组织冰冻,再进行切片、固定、染色、封片操作后在显微镜下诊断肿瘤良恶性的一种方法<sup>[3]</sup>。但是,冰冻切片检查在病理诊断方面也存在局限性,特别是对不典型增生合并早期乳腺癌可能会出现漏诊,导致临床医师对疾病的低估。本研究中,笔者对广州医科大学附属广东省妇儿医院乳腺病中心收治的术中冰冻切片诊断为不典型增生的患者资料进行回顾性分析,对比了术中冰冻切片病理结果与术后石蜡切片病理结果,探讨乳腺病灶冰冻切片诊断不典型增生的低估率及其影响因素。

## 资料与方法

### 一、一般资料

回顾性分析在 2013 年 1 月至 2016 年 3 月期间在本院乳腺病中心术中冰冻切片检查诊断为不典型增生的 279 例患者的相关资料,其中包括 11 例双侧乳腺病变患者。全部病例均为女性,年龄 16.0 ~ 72.0 岁,平均年龄(42.9±9.4)岁。所有患者的一般资料见表 1。另外,部分患者没有接受全部影像学检查,因此各项影像学检查均存在缺失病例。本研究方案获得广州医科大学附属广东省妇儿医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 二、冰冻方式

术中切除组织后,用干纱布包裹标本立即送病理科进行冰冻切片检查。开放手术标本由病理医师根据手术医师术中标记病灶位置或肉眼确认病变最明显的区域,尽可能避开出血、坏死及钙化、脂肪部

表 1 279 例乳腺不典型增生患者的一般资料

指标	例数	构成比 (%)
年龄		
<50 岁	227	81.4
≥50 岁	52	18.6
病灶侧		
左侧	131	47.0
右侧	148	53.0
体征		
乳房肿块	135	48.4
乳头溢液	131	47.0
单纯钙化	13	4.6
病灶大小		
≤1 cm	168	60.2
>1 ~ 2 cm	77	27.6
>2 cm	34	12.2
活组织检查		
真空辅助	118	42.3
开放	161	57.7
乳腺超声 <sup>a</sup>	240	86.0
乳腺 X 线 <sup>b</sup>	174	62.4
乳腺 MRI <sup>c</sup>	179	64.2

注: <sup>a</sup> 缺失病例 39 例; <sup>b</sup> 缺失病例 105 例; <sup>c</sup> 缺失病例 100 例

位进行取材;真空辅助活组织检查(vacuum assisted biopsy, VAB)术后标本需尽可能剔除脂肪,然后将所取组织置于涂有冰冻切片包埋剂的冻头上,迅速置于 24 h 恒温(-25 ℃左右)待机状态的冰冻切片机中,冰冻时间 2 ~ 3 min, 5 μm 切片(每个病灶至少制作 2 张切片),95% 乙醇固定 1 min,水洗,HE 染色,加温速染,最后逐级脱水,封片。待切片封固稳定,在光镜下阅片并提交初审报告,并由副高及以上级别的病理医师审核并确认。所有标本行冰冻检查后将剩余组织行常规石蜡切片病理检查,比较冰冻切片与石蜡切片的病理诊断结果,病灶的良恶性以石蜡切片检查结果作为金标准。

### 三、分组方法

根据 2012 年 WHO 乳腺疾病病理学分类方法<sup>[4]</sup>,良性病变包括导管内乳头状瘤及腺病、硬化性腺病、放射性瘢痕、假浸润等,恶性病变包括浸润性癌、DCIS 及黏液癌。不典型增生的判定标准<sup>[4]</sup>: 终末导管-小叶单位上均匀分布的单形态上皮细胞增生,缺乏普通导管增生中细胞的流水状、漩涡状以及重叠性,细胞边界清晰,细胞排列呈微乳头状、簇状、拱桥状、实体状和筛状等结构,组织学上病灶范围完整涉及的终末导管-小叶单元<2 个或范围<2 mm。根据冰冻切片病理检查结果,将患者分为:

(1)不典型增生冰冻切片确定组,冰冻切片明确见细胞形态及细胞结构符合不典型增生疾病表现;(2)不典型增生冰冻切片不确定组,冰冻切片出现不能明确鉴别不典型增生与低级别 DCIS 或伴有良性病变需与恶性病变鉴别的情况,包括神经周围假浸润或腺体形态扭曲,细胞具有非典型性且变形、扩张的腺泡累积范围接近一半,导管内乳头状瘤样增生活跃,乳头状瘤鳞状上皮化生伴或不伴梗死病灶等易与恶性改变混淆的表现。根据石蜡切片检查结果判断病灶的良恶性。

### 四、统计学分析

本研究采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。组间构成比或百分比的比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法,采用 Logistic 回归模型分析各影响因素,各变量赋值见表 2。检验水准  $\alpha=0.050$ 。

表 2 多分类 Logistic 回归分析变量赋值表

变量	赋值
诊断结果	冰冻切片确定为 AH、石蜡确诊为良性=1,冰冻切片确定为 AH、石蜡确诊为恶性=2,冰冻切片不确定为 AH、石蜡确诊为良性=3,冰冻切片不确定为 AH、石蜡确诊为恶性=4
年龄	<50 岁=1, ≥50 岁=2
体征	乳头溢液=1, 乳房肿块=2, 乳房钙化=3
病灶大小	≤1 cm=1, >1 ~ 2 cm=2, >2 cm=3
活组织检查	开放=1, 真空辅助=2
乳腺 MRI	2 ~ 3 级=1, 4 ~ 5 级=2
乳腺超声	0 ~ 1 级=1, 2 ~ 3 级=2, 4 ~ 5 级=3
乳腺 X 线	0 ~ 3 级=1, 4 ~ 5 级=2

注:AH 指不典型增生

## 结 果

一、乳腺病灶冰冻切片及石蜡切片检查诊断不典型增生的早期良恶性

全组 279 例中,233 例石蜡切片确诊为良性病变,其中 214 例诊断为不典型增生,18 例为普通增生(包括导管内乳头状瘤及腺病、硬化性腺病、放射性瘢痕、假浸润等)不伴不典型增生,1 例为小叶瘤变;46 例石蜡切片确诊为恶性病变,其中 38 例为 DCIS,7 例为浸润性癌,1 例为黏液癌。不典型增生冰冻切片诊断方法符合率为 71.7% (200/279),低估率为 3.9% (11/279)。

本研究 279 例病例中,冰冻切片确定组共 211 例,冰冻切片不确定组共 68 例。根据冰冻切片



诊断不典型增生结果及石蜡切片检查结果, 将 279 例患者进一步分为 4 组: (1) 冰冻切片确定为不典型增生、石蜡确诊为良性的患者 (200 例); (2) 冰冻切片确定为不典型增生、石蜡确诊恶性的患者 (11 例), 即低估病例; (3) 冰冻切片不确定为不典型增生、石蜡确诊为良性的患者 (33 例); (4) 冰冻切片不确定为不典型增生而石蜡确诊为恶性的患者 (35 例)。

## 二、冰冻切片诊断不典型增生的影响因素

本研究发现, 不典型增生的诊断结果在不同年龄、病灶大小、乳腺 MRI、乳腺超声、乳腺 X 线分级的患者中差异均有统计学意义, 具体统计数据见

表 4。将这 5 个初始因素纳入到多分类 Logistic 回归模型中进行分析, 结果显示年龄为影响冰冻切片诊断不典型增生低估的主要因素, 即患者年龄越大, 在早期诊断中越容易被低估 (表 3)。

## 三、确定组病例冰冻切片诊断不典型增生的影响因素

冰冻切片确定诊断为不典型增生组 211 例, 石蜡切片确诊良性 200 例, 恶性 11 例, 即冰冻低估率为 5.2% (11/211)。该组中不同年龄、病灶大小及乳腺超声表现的患者, 其石蜡检查结果差异有统计学意义, 具体统计数据见表 5。将年龄、病灶大小、乳腺超声 3 个初始因素纳入到多因素 Logistic 回归

表 3 279 例不典型增生患者的冰冻切片结果与影响因素的关系 (例)

影响因素	冰冻切片确定 AH, 石蜡切片良性 (n=200)	冰冻切片确定 AH, 石蜡切片恶性 (n=11)	冰冻切片不确定 AH, 石蜡切片良性 (n=33)	冰冻切片不确定 AH, 石蜡切片恶性 (n=35)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄						
<50 岁	179	5	22	21	33.319	<0.001
≥50 岁	21	6	11	14		
病灶位置						
左侧	94	7	16	14	1.940	0.585
右侧	106	4	17	21		
体征						
乳头溢液	92	6	15	17	4.997 <sup>a</sup>	0.496
乳房肿块	101	5	14	16		
乳房钙化	7	0	4	2		
病灶大小						
≤1 cm	138	2	13	12	47.241 <sup>a</sup>	<0.001
>1 ~ 2 cm	50	3	16	10		
>2 cm	12	6	4	13		
活组织检查						
开放	112	9	22	18	4.510	0.211
真空辅助	88	2	11	17		
乳腺 MRI <sup>b</sup>						
2 ~ 3 级	89	4	17	9	16.955	0.001
4 ~ 5 级	31	6	7	16		
缺失	80	1	9	10		
乳腺超声 <sup>b</sup>						
0 ~ 1 级	30	4	5	3	12.528 <sup>a</sup>	0.042
2 ~ 3 级	85	1	10	10		
4 ~ 5 级	58	6	12	16		
缺失	27	0	6	6		
乳腺 X 线 <sup>b</sup>						
0 ~ 3 级	90	5	12	14	13.605	0.003
4 ~ 5 级	25	2	13	13		
缺失	85	4	8	8		

注: <sup>a</sup> 确切概率法; <sup>b</sup> 计算 P 值时排除缺失值; AH 指不典型增生。

表 4 冰冻切片诊断不典型增生影响因素的多分类 Logistic 回归分析

分组	自变量	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
冰冻切片确定 AH, 石蜡切片良性(参照)							
冰冻切片确定 AH, 石蜡切片恶性(低估)	年龄 $\geq 50$ 岁(参照)						
	年龄 $< 50$ 岁	-2.959	1.181	6.278	0.012	0.052	0.005 ~ 0.525
冰冻切片不确定 AH, 石蜡切片良性	年龄 $\geq 50$ 岁(参照)						
	年龄 $< 50$ 岁	-1.506	0.910	2.735	0.098	0.222	0.037 ~ 1.321
冰冻切片不确定 AH, 石蜡切片恶性	年龄 $\geq 50$ 岁(参照)						
	年龄 $< 50$ 岁	-2.035	0.899	5.128	0.024	0.131	0.022 ~ 0.761

注: AH 指不典型增生;  $n=279$ 

表 5 211 例冰冻切片确定为不典型增生患者诊断结果的影响因素(例)

影响因素	石蜡切片诊断结果		$\chi^2$ 值	P 值
	良性( $n=200$ )	恶性( $n=11$ )		
年龄				
<50 岁	179	5	14.395	<0.001
$\geq 50$ 岁	21	6		
病灶位置				
左侧	94	7	1.156	0.282
右侧	106	4		
体征				
乳头溢液	92	6	0.286 <sup>a</sup>	0.837
乳房肿块	101	5		
乳房钙化	7	0		
病灶大小				
$\leq 1$ cm	137	2	19.851	<0.001
$> 1 \sim 2$ cm	51	3		
$> 2$ cm	12	6		
活组织检查				
开放	112	9	1.884	0.170
真空辅助	88	2		
乳腺 MRI <sup>b</sup>				
2~3 级	89	4	3.478	0.062
4~5 级	31	6		
缺失	80	1		
乳腺超声 <sup>b</sup>				
0~1 级	30	4	7.952 <sup>a</sup>	0.019
2~3 级	85	1		
4~5 级	58	6		
缺失	27	4		
乳腺 X 线 <sup>b</sup>				
0~3 级	90	5	0.000	1.000
4~5 级	25	2		
缺失	85	4		

注: <sup>a</sup> 确切概率法; <sup>b</sup> 计算 P 值时排除缺失值

模型中分析,结果显示年龄、病灶大小及乳腺超声均为影响冰冻切片诊断不典型增生良恶性的因素(表 6)。

表 6 211 例冰冻切片确定为不典型增生患者影响因素的 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
年龄	3.722	1.217	9.354	0.002	41.348	3.807 ~ 449.106
病灶大小	1.131	0.572	3.909	0.048	3.098	1.010 ~ 9.507
乳腺超声 <sup>a</sup>	-1.909	0.781	5.974	0.015	0.148	0.032 ~ 0.685
常量	-4.616	1.768	6.820	0.009	0.010	

注: <sup>a</sup> 分析时排除缺失值

#### 四、不确定组病例冰冻切片诊断不典型增生与影响因素的分析

本研究不确定组 68 例病例中,石蜡切片检查诊断为良性 33 例,恶性 35 例,即冰冻切片低估率为 51.5% (35/68)。该组中不同病灶大小及乳腺 MRI 表现的患者,其石蜡检查结果差异有统计学意义,具体统计数据见表 7。将乳腺 MRI 及病灶大小 2 个初始因素纳入到多因素 Logistic 回归分析,结果显示病灶大小及乳腺 MRI 不是该组冰冻切片诊断准确性的影响因素(表 8)。

#### 五、不同级别病理医师诊断不典型增生良恶性的差异分析

在本研究中,10 年及以上高级别病理医师总共阅片 230 张,符合病例数 191 例,即符合率为 83.0%;低估病例 9 例,即低估率为 3.9%。资历相对较轻的医师(<10 年)总共阅片 49 张,符合病例数 44 例,即符合率 89.8%,低估病例 2 例,即低估率为 4.1%。不同级别病理医师冰冻切片诊断不典型增生的低估率与符合率差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.000, P = 1.000; \chi^2 = 1.387, P = 0.239$ )。

**表 7** 68 例冰冻切片不确定为不典型增生的患者  
诊断结果的影响因素(例)

影响因素	石蜡切片诊断结果		$\chi^2$ 值	P 值
	良性(n=33)	恶性(n=35)		
年龄				
<50 岁	22	21	0.325	0.569
≥50 岁	11	14		
病灶位置				
左侧	16	14	0.496	0.481
右侧	17	21		
体征				
乳头溢液	15	17	0.879 <sup>a</sup>	0.644
乳房肿块	14	16		
乳房钙化	4	2		
病灶大小				
≤1 cm	13	12	6.136	0.047
>1 ~ 2 cm	16	10		
>2 cm	4	13		
活组织检查				
开放	22	18	1.628	0.202
真空辅助	11	17		
乳腺 MRI <sup>b</sup>				
2~3 级	17	9	5.965	0.015
4~5 级	7	16		
缺失	9	10		
乳腺超声 <sup>b</sup>				
0~3 级	15	13	0.644	0.422
4~5 级	12	16		
缺失	6	6		
乳腺 X 线 <sup>b</sup>				
0~3 级	12	14	0.077	0.781
4~5 级	13	13		
缺失	8	8		

注:<sup>a</sup> 确切概率法;<sup>b</sup> 计算 P 值时排除缺失值**表 8** 68 例冰冻切片不确定为不典型增生患者  
诊断结果影响因素的 Logistic 回归分析

变量	$\beta$ 值	标准误	Wald 值	P 值	OR 值	95% 置信区间
病灶大小	0.739	0.432	2.926	0.087	2.094	0.898 ~ 4.885
乳腺 MRI <sup>a</sup>	0.436	0.795	0.301	0.583	1.547	0.325 ~ 7.353
常量	-2.165	1.724	1.577	0.209	0.115	

注:<sup>a</sup> 分析时排除缺失值

## 讨 论

不典型增生是目前公认的乳腺癌癌前病变,可以无明确的临床表现或征象,病理上却占据着从良

性到恶性疾病当中的转变区域<sup>[5]</sup>。临床报道约 16.7% 的不典型增生伴有乳腺癌的发生,而约 10% 的不典型增生伴有其他良性病变<sup>[1]</sup>。目前,国内仍把冰冻切片作为一项重要且可靠的术中病理诊断技术,文献报道冰冻切片检查与术后常规石蜡切片检查的病理符合率为 95.1%<sup>[6]</sup>。乳腺病变冰冻切片确诊率为 94%~97%,延迟诊断率为 0.4%~3.0%,假阴性率为 0.5%~1.0%<sup>[7]</sup>,也有报道显示乳腺疾病冰冻病理检查的准确率高达 98.11%<sup>[2]</sup>。本研究结果显示不典型增生冰冻切片诊断符合率为 71.7% (200/279),低估率为 3.9% (11/279)。进一步分析冰冻切片检查的误诊原因,代高赛<sup>[8]</sup>发现伴有不典型增生的导管内乳头状瘤患者延迟诊断率明显高于不伴有不典型增生的患者 (20.0% 比 7.5%),且对导管内乳头状癌诊断的准确率为 49%。可见,冰冻切片检查诊断不典型增生本身就存在困难,且不典型增生病例常伴有容易与早期乳腺癌混淆的表现。本研究冰冻切片检查诊断不典型增生低估的病例中 DCIS 占 82.6% (38/46),因此,冰冻切片检查准确率的提高,重点在于鉴别不典型增生与 DCIS。尽管冰冻切片检查诊断不典型增生的符合率仍低于在乳腺疾病中的诊断准确率,对于术中快速诊断不典型增生病变性质,冰冻切片检查仍是一项可靠的诊断方法。

影响冰冻切片检查对不典型增生早期良恶性判断的因素包括年龄、病灶大小、乳腺超声及乳腺 MRI。文献报道,年龄是发生乳腺癌的高危因素,随着年龄的增长,乳腺癌的发病率急剧上升,如果老年患者发现乳腺病变伴有不典型增生,乳腺癌风险也显著增高<sup>[9]</sup>。另外,病灶范围越广,乳腺癌的风险也越高。研究证明 DCIS 累积的范围可能较大,即 86% 的乳腺 DCIS 不可触及,难以通过乳房 X 线发现,其中 46% 的病灶范围>3 cm<sup>[10]</sup>,这提示乳腺病灶范围越广,外科医师在诊断不典型增生良恶性时应更谨慎。而影像学检查 BI-RADS 评估级别差异也影响冰冻切片对不典型增生的早期良恶性诊断。另外,文献报道乳腺 MRI 对 DCIS 和 DCIS 伴微浸润的诊断敏感性明显高于乳房 X 线且不受临床因素影响<sup>[11]</sup>,但本研究多因素 Logistic 回归分析中,乳腺 MRI 并未体现其优势,可能与该项检查缺失病例较多有关。另外,对于低估病例而言,患者年龄是影响冰冻切片诊断不典型增生良恶性的主要因素,更需要得到临床及病理医师的重视。总而言之,即使术中冰冻切片能确定性诊断不典型增生,仍需特别关



注患者的年龄,同时结合乳腺超声及 MRI 的 BI-RADS 分级及病灶范围,若均属于高危,外科医师应该考虑到此时冰冻病理检查对约 5% 的病灶存在低估的可能。

在本研究的不典型增生不确定组患者中,最终石蜡切片确诊的恶性率高达 51.5% (35/68),可见冰冻切片检查在此种情况下特异度低但敏感度仍较高。无法明确诊断良恶性的原因与冰冻切片技术自身存在的局限如冰冻时间短、取材局限、切片质量较差及技术人员的熟练程度等因素有关,但更多的还是因为不典型增生在光镜下的组织结构和细胞形态的病理改变与癌症区分困难,如观察到可疑导管上皮异型、肌上皮部分消失、病理性核分裂象或早期浸润、乳腺导管上皮增生等现象,为了避免假阳性的出现,病理医师往往会建议手术医师等待进一步石蜡检查结果。另外,乳腺 MRI 的 BI-RADS 分级是影响冰冻切片诊断不典型增生早期良恶性的重要因素,且该因素表现出较高的敏感性——BI-RADS 分级越高,恶性结果的可能性越高。因此,在如此高恶性率的不确定组中,更需要外科医师、影像学医师与病理医师之间密切沟通,重视乳腺 MRI 对病灶的评估。

以往研究提示,冰冻切片技术与病理医师诊断经验有关,且对病理医师的业务素质要求很高,不然极易导致为规避风险而“过低诊断”<sup>[12]</sup>。鉴于病理医师对不典型增生判定标准中 DCIS 和不典型增生之间的差别主要是判断病变的侵袭能力,因此,理论上病理医师的经验水平会影响冰冻切片检查对不典型增生的诊断。然而,本研究高级别且经验丰富的病理医师对不典型增生良恶性判断能力的优势未能体现,与低级别病理医师相比,冰冻切片诊断不典型增生低估率与符合率之间的差异无统计学意义,此观点尚需进一步扩大病例数研究证实。不同级别的病理医师经验水平存在差异,除了依靠个人对细胞形态、变异度等阅片经验的总结之外,还应该采用标准化的诊断流程,尽可能提高病理诊断的一致性<sup>[13]</sup>。

目前,由于冰冻切片检查明确诊断不典型增生的情况下仍有少数病例会出现低估,因此,在进行手

术之前,外科医师需要结合患者年龄、病灶大小、辅助检查(乳腺超声、MRI 等)或术前空芯针穿刺、细针穿刺等检查获取的病理结果,对患者病情有一定程度的良恶性预后,并且术前与患者充分沟通术中可能出现的各种情况,认识到冰冻切片技术的局限性。一旦术中出现结果无法判定的情况,病理医师应尽可能与外科医师沟通,必要时对病灶进行多次取材,尽量避免假阴性的出现,减少低估的可能性,为乳腺肿瘤患者提供准确的诊断。

## 参 考 文 献

- [1] 曹曦,张喜平. 乳腺癌术后新发原发癌的病理因素分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2013, 16(11):910-911.
- [2] 李志华,常爱敏,吴刚. 术中冰冻在基层医院肿瘤病理诊断中的应用分析[J]. 新疆医学, 2015, 16(6):742-744.
- [3] 郭梅,王玉香,李宝慧,等. 496 例乳腺疾病冰冻切片病理诊断分析[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(4):345-346.
- [4] Lakhani SR. WHO classification of tumors of the breast [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012.
- [5] Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, et al. Atypical hyperplasia of the breast--risk assessment and management options[J]. N Eng J Med, 2015, 372(1):78-89.
- [6] Winther C, Graem N. Accuracy of frozen section diagnosis: a retrospective analysis of 4785 cases[J]. APMIS, 2011, 119(4-5):259-262.
- [7] 陈积贤,孙利敏,吴文珍. 590 例乳腺肿块术中冷冻切片诊断分析[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(4):257-259.
- [8] 代高赛. 术中冰冻病理对导管内乳头状肿瘤的诊断价值及相关影响因素分析[D]. 济南:山东大学, 2015.
- [9] Harris JR. Diseases of the breast [M]. 4th ed. New York: Lippincott-Raven Publishers, 2012:345.
- [10] Contesso G, Mouriesse H, Petit JY. Non-palpable breast cancer: the point of view of the pathologist [J]. J Belge Radiol, 1990, 73(5):329-333.
- [11] 连臻强,张嫣,王颀,等. 乳腺 X 线和磁共振诊断导管原位癌及其微浸润的对比研究[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(5):351-354.
- [12] 吴江,景红. 乳腺病变术中冰冻切片延迟报告及误诊分析[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(9):1640-1642.
- [13] Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria [J]. Am J Surg Pathol, 1992, 16(12):1133-1143.

(收稿日期:2017-02-22)

(本文编辑:刘军兰)

陈惠娴,连臻强,郜红艺,等. 乳腺活组织检查冰冻切片诊断不典型增生的低估及影响因素[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(6):336-342.